

Thesis

MUNICH

1964

54

Das Blutvolumen bei Carcinom-Patienten vor und nach Bluttransfusionen

Karl Feltmann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154022_0055

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker

Das Blutvolumen bei Carcinom-Patienten vor und nach Bluttransfusionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Feltmann
aus Kleve/Niederrhein

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. GRILL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. ZENKER
Dekan:	Prof. Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1964

Inhaltsübersicht

=====

	Seite
<u>A. Einleitung</u>	4
<u>B. Theoretischer Teil</u>	5
I. Definition des Blutvolumens	
II. Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens mit geschichtlichem Hintergrund	6
1) direkte Messung	
2) indirekte Messung	
III. Vergleiche der Methoden	7
1) Erythrocytenvolumen-Bestimmung	
2) Plasmavolumen-Bestimmung	
IV. Die Bestimmung des Blutvolumens mit Hilfe von Chrom ⁵¹	9
V. Die Regulation des Blutvolumens durch das Plasma	11
a) Diffusion durch osmotische und hydrostatische Kräfte,	
b) humorale und neurale Kräfte,	
c) Vasomotorensystem und Gefäßreflexe,	
d) Flüssigkeitseinsparende Mechanismen,	
e) Volumenreceptoren,	
f) Beispiele für die Regulation	
VI. Das Blutvolumen beim gesunden Menschen	14

	Seite
VII. Das Blutvolumen bei Kranken	16
VIII. Das Blutvolumen beim Carcinom-Kranken	16
IX. Die Anämie beim Carcinom	18
X. Die Dysproteinämie beim Carcinom	20
XI. Die Vollbluttransfusion	20
<u>C. Praktischer Teil</u>	23
I. Krankengut	23
II. Unsere Untersuchungsmethoden	26
a) Der Haematokritwert	26
b) Die Bestimmung des Blutvolumens mit Hilfe von chrommarkierten Erythrocyten .	26
c) Die Bestimmung der Elektrophorese	29
III. Die zeitliche Einteilung unserer Unter- suchungen	29
<u>D. Eigene Untersuchungsergebnisse</u>	31
a) Der Haematokritwert	31
b) Das Gesamtvolumen	33
c) Das Erythrocytenvolumen	35
d) Das Gesamteiweiß	37
e) Das Albumin	39

	Seite
<u>E. Diskussion</u>	41
a) Der Haematokritwert	41
b) Das Blutvolumen	42
c) Das Erythrocytenvolumen	47
d) Das Gesamteiweiß	50
<u>F. Zusammenfassung</u>	52
<u>G. Literaturverzeichnis</u>	53
<u>H. Lebenslauf</u>	64

A. Einleitung

Zur Herabsetzung des Operationsrisikos und zur Verhütung der postoperativen Komplikationen versucht man in den letzten Jahren durch Gaben von Blut, Plasma, Eiweißhydrolysaten und Elektrolyten die bestmögliche Ausgangsposition für den Patienten zu erzielen.

Hierzu werden die routinemäßigen Bestimmungen des Haematokrits, des Haemoglobins, des Serumeiweißbildes sowie der Elektrolyte vor großen operativen Eingriffen als Grundlage für die intensive operative Vorbereitung herangezogen.

Aufgabe dieser Arbeit ist die Prüfung, welchen Einfluß Blut- und Plasmatransfusionen auf das Blutvolumen, den Haematokritwert und das Serumeiweißbild nehmen. Dazu werden dieser Arbeit Werte zugrunde gelegt, die Untersuchungen am Carcinom-Patienten der Chirurgischen Klinik der Universität München ergaben.

B. Theoretischer Teil

I. Definition des Blutvolumens

Wenn wir das Blutvolumen definieren wollen, so müssen wir voraussetzen, daß der Organismus drei große Flüssigkeitsräume besitzt.

1. Der intracelluläre Flüssigkeitsraum
2. Der interstitielle Flüssigkeitsraum
3. Der intravasale Flüssigkeitsraum

Das Blutvolumen ist nur die Menge von geformten und ungeformten Bestandteilen, die zur Zeit der Bestimmung im intravasalen Raum, also im Gefäßsystem zirkulieren. Zu den geformten Bestandteilen gehören Erythrocyten, Leucocyten und Thrombocyten, zu den ungeformten Bestandteilen gehört das Plasma (REEVE (61), GREGERSEN (35)).

Die Definition des Blutvolumens muß insofern eingeschränkt werden, als wir mit unseren Meßmethoden nur die im Augenblick der Bestimmung sich im Gefäßsystem befindenden Blutbestandteile erfassen können. Vernachlässigt werden alle diejenigen Bestandteile, sogar die geformten, die sich zu einem gewissen Teil außerhalb des Blutgefäßes befinden (GREGERSEN (35)). Für WOLLHEIM (79) ist die aktive Blutmenge derjenige Blutanteil, in dem sich eingeführte Testsubstanzen kurzfristig mischen.

II. Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens mit geschichtetlichem Hintergrund

Zur Bestimmung des Blutvolumens stehen grundsätzlich zwei Wege zur Verfügung:

1. die direkte Messung
2. die indirekte Messung.

Eine im Jahre 1850 erschienene Arbeit von LEHMANN und WEBER (47) zeigte die direkte Methode (Auswaschmethode). Die Untersucher ließen den Körper ausbluten, wuschen das Gefäßsystem mit Wasser aus und bestimmten dann das gesamte Blutvolumen. BISCHOFF (13) und MALASSEZ (49) arbeiteten solange mit diesem Verfahren, bis im Jahre 1882 GRÉHANT (39) und QUINQUAND (39) zur indirekten Methode übergingen, indem sie das Haemoglobin mit CO markierten. In der Weiterentwicklung zur Verbesserung der Blutvolumenbestimmungen ging man dazu über, verschiedene Testsubstanzen in den Blutkreislauf einzubringen, um mit deren Hilfe das Volumen zu bestimmen.

Einige dieser Substanzen seien erwähnt: Vitalrot, Brillant vitalrot, Trypanrot, Evensblue (T-1824), Trypanblau (T-1836), Geigy-blau, Natrium-para-amino-Hippursäure, Dextran, Fremdprotein, Antitoxin, Acacia, Chromchlorit, Polyvinylpyrrolidin (= Subtosan), Natrium-Thiocyanat.

Mit Hilfe dieser Stoffe kann das Plasmavolumen bestimmt werden. Um das Erythrocytenvolumen bestimmen zu können,

wurden Zellmarkierungen vorgenommen, indem man z.B. CO, Phenylhydrazin, Methaemoglobin, Thorium B, Natriumchromat oder Palladiumchlorid verwandte.

Nach der Entdeckung der radioaktiven Isotopen wurden im Jahre 1940 erstmals von HAHN und HEVESY (40) Phosphor-isotope (P^{32}) zur Blutvolumenbestimmung herangezogen.

Weitere aktive Elemente wie Eisen⁵⁵, Eisen⁵⁹, Chrom⁵¹, Natrium²⁴, Brom⁸², Kalium⁴² dienen ebenfalls zur Erythrocytenvolumen-Bestimmung.

Auch für die Plasmavolumenbestimmung eröffneten sich neue Wege, indem man Jod¹³¹-Albumin, Jod¹³²-Albumin, Chrom⁵¹-Chlorid benutzte.

III. Vergleiche der Methoden

Aus der Vielzahl der angegebenen Verfahren geht hervor, daß die Untersucher nach immer besseren und genaueren Methoden suchten, was schon deswegen notwendig war, als die angegebenen Normalwerte erheblich differieren. Dies zeigen z.B. direkte Vergleiche zwischen der CO- und P^{32} -Methode einerseits und der CO- und Chrom-Methode andererseits. Hier zeigt sich, daß die CO-Bestimmung durchweg um 12 - 16 % höher liegt. Die Ursache für die zu hohen Werte ist darin zu suchen, daß sich das CO nicht nur an das in der Gefäßbahn befindliche Haemoglobin bindet, sondern sich auch noch ausserhalb an das Myoglobin, an die Atmungsfermente und in das Knochenmark lagert. Ferner

ist noch zu dieser Methode zu sagen, daß die relative Affinität von CO und O₂ zum Haemoglobin konstant sein müßte. Denn schon geringe Änderungen des pH Wertes im Blut beeinflussen die relative Affinität zum Haemoglobin. Dies ist durch die Palladium-Methode nachgewiesen worden (ALLAN (1) (2)).

Das Schwanken der Erythrocyten-Volumina um 3 % ist ein weiteres Beispiel für die Messungsdifferenzen. Es handelt sich dabei um Vergleichsmessungen von Fe⁵⁵, Fe⁵⁹, P³², K⁴² (BERSON (11)). Im Gegensatz dazu findet GREGERSEN (35) bei Vergleichsmessungen mit P³², Chrom⁵¹, Fe⁵⁵, Fe⁵⁹ jeweils ein Übereinstimmen der Zellvolumina.

Wird nun das Blutvolumen mit Hilfe der Plasmaplasma-messungen bestimmt, so zeigen Vergleiche mit den Methoden T 1824 und Jod¹³¹ Variationen von etwas mehr als 4 %. Allerdings bringt die erste Stunde gleiche Werte; größere Differenzen ergeben sich erst nach 24 Stunden (REEVE (62)). Die Bestimmungen mit T 1824 und P³² lassen Unterschiede von 18 % erkennen (LUDES (48)); BERLIN (8) stellt hierbei nur eine durchschnittliche Abweichung von 5,7 % fest.

Mit T 1824 wird mehr das Albumin als das Gesamtplasma gemessen (DAIKOS (22)), außerdem wird der Farbstoff sehr schnell vom reticuloendothelialen System phagozytiert (RENNER (67)). Allgemein wird bei der Farbstoffmethode mit T 1824 mit einer Fehlerbreite von 12 % gerechnet (GREGERSEN (36)). Bei einer Kapillarschädigung sind es sogar 20 - 25 % (BIRKELAND (12)).

Die Farbstoffverdünnungsmethoden bergen in ihrer Entwicklung einige Fehler in sich. So ist eine Fehlerquelle die angeborene Plasmafarbe, die Trübung (Lipämie) und die gelegentliche Haemolyse. Vergleiche von verschiedenen empfindlichen Spektrometren fördern weitere Fehlerquellen zu Tage. Schwierigkeiten tauchen bei wiederholten Bestimmungen auf, da die Farbstoffe die Blutbahn noch nicht verlassen haben. Blaue Farbstoffe jedoch erweisen sich als ungeeignet, denn sie verlassen während der Bestimmung allzu schnell das Gefäßsystem. Bei den Farbstoffmethoden darf man sich nicht mit einer einzigen Messung begnügen, sondern es müssen mehrere spektrometrisch gefundene Werte auf einer Kurve aufgetragen und auf die Zeit 0 extrapoliert werden (GREGGERSEN (35)). Um diesen Fehlerquellen auszuweichen und genauere Werte zu erzielen, empfiehlt CHAPIN (17) Radioeisen zu nehmen. Bei den Bestimmungen des Plasmavolumens muß man immer bedenken, daß das Plasma sich ständig zwischen den Extra- und Intravasalräumen bewegt und womit schon von Natur aus eine Ungenauigkeit vorliegt (FRETHEIM (27-30), REIN - SCHNEIDER (65)).

IV. Die Bestimmung des Blutvolumens mit Hilfe von Chrom⁵¹

1950 beschreiben STERLING und GRAY (73) erstmalig die Möglichkeit, radioaktives Chrom in Form von $\text{Na}_2 \text{Cr}^{51} \text{O}_4$ zur Zellvolumen-Messung heranzuziehen (STERLING (73)). Heute ist sie die meist gebrauchte Methode, um das Erythrocytenvolumen zu bestimmen.

Radiochrom ist ein Weichstrahler von hoher spezifischer Aktivität mit einer Halbwertszeit von 26,5 Tagen. Eine konstante Menge an Chrom von 1 % geht täglich verloren. Dieser Verlust ist jedoch unbedeutend; somit bleibt die Strahlungsintensität an einem Tag nahezu konstant, und daher ist nur eine Blutentnahme nach der Injektion von Chrom in die Blutbahn erforderlich. Bei der Markierung der Erythrocyten passiert Chrom als 6-wertiges Anion die Erythrocytenmembran, es wird dann reduziert und bindet sich als 3-wertiges Kation an die Globinkomponente des Haemoglobins (LUDES (48)). Die Strahlendosis, die zu einer Messung erforderlich ist, schädigt weder die Erythrocyten noch den menschlichen Organismus (NECHELES (55), SMALL (72), STERLING (73), STRUMIA (74), YALOW (82)). Wertveränderungen sind beim Chrom nur dann zu finden, wenn die Erythrocyten haemolysiert werden. Die Angaben der Fehlerbreite betragen ± 5 , 1 % DEMANET (23)).

Um das Gesamtvolumen bestimmen zu können, muß man zwei Messungen vornehmen. Einmal bestimmt man das Erythrocytenvolumen und zum anderen das Plasmavolumen. Aus der Summe der(der) beiden gefundenen Werte kann man das Gesamtblutvolumen errechnen. Da aber zwei getrennte Untersuchungen nicht nur viel Zeit in Anspruch nehmen, sondern auch wesentlich komplizierter sind, so kann man sich eines einfacheren Verfahrens bedienen. Man bestimmt entweder das Erythrocytenvolumen oder das Plasmavolumen und zusätzlich noch den Haematokrit. Aus dem gefundenen Erythrocyten-

volumen oder dem Plasmavolumen und dem Haematokrit läßt sich das Gesamtvolumen errechnen.

Bei der Haematokritbestimmung muß berücksichtigt werden, daß in den Zellbestandteilen noch Plasma eingeschlossen ist (Trapped Plasma), (BIRKELAND (12)).

Um den Gesamthaematokrit zu bestimmen, wird der abgelesene venöse Haematokrit mit $0,96 \times 0,91$ multipliziert (VETTER-VEALL (75)).

Wird der Haematokrit nicht korrigiert, so liegen die Werte für das Blutvolumen um 8,5 % höher (CHAPIN (17)).

V. Regulation des Blutvolumens

Wenn wir der Ursache des Regulationsmechanismus nachgehen, so haben wir einen Komplex sehr verschiedener Faktoren zu beachten. Einen wesentlichen Beitrag hierzu liefert das Plasmavolumen, welches ständig durch die Gefäßwände diffundiert. Dazu findet man in der Literatur folgende Ansicht: Wenn sich eine Blutung ereignet, die nicht zum akuten Kreislaufversagen führt, so flutet das Plasma vom Gewebsraum in die Blutbahn und ersetzt somit nicht nur das verlorengegangene Plasma, sondern füllt auch noch das durch den Erythrocytenverlust geschmälerte Volumen. Die Menge und Zeit des Einströmens ist von der Höhe der Blutung abhängig (ALLEN (2), DENIZ (24), MOLLISON (53)). Erst viel später erfolgt der Ersatz der Erythrocyten durch das Nachreifen (GRANT (34)). Wird eine Bluttransfusion nach einer Blutung angeschlossen, so voll-

zieht sich für das Plasma der umgekehrte Vorgang. Es strömt aus den Gefäßen wieder zurück in den Extravasalraum. Die Überdehnung der Kapillaren erleichtert wahrscheinlich das Durchdiffundieren der Plasmaproteine, da sich die Gefäßwände erweitern (SHIRLEY (70), WASSERMANN (76)). Gegen letztere könnte man einwenden, daß es nach Bluttransfusionen zu einer gesteigerten Diurese kommt (GREGERSEN u.v.a. (35)). Der Austausch des Plasmavolumens erfolgt in einer relativ kurzen Zeitspanne, wenn sich die osmotischen und hydrostatischen Kräfte ändern, die sich im intra- und extravasalen Raum gegenüberstehen (PAPPENHEIMER (58)). Der ständige Austausch des Plasmas zwischen den Gewebsräumen und der Gefäßbahn wird zusätzlich durch neurale und humorale Mechanismen gesteuert. Das Vasomotorensystem und die Gefäßreflexe sind als ein Ganzes zu betrachten, da sie Druck und Fluß im Gefäßsystem ordnen, und in der Regulation des Plasmavolumens eine vorherrschende Stellung einnehmen.

Berücksichtigt man das Beispiel der Blutung, so muß man sagen, daß nicht nur das Einströmen von Plasma in die Gefäßbahn, sondern auch verminderte Ausscheidung von Urin, Ausschüttung von Wasser- und Salz einsparenden Hormonen und Verminderung der verschiedenen Sekretionen einschließlich des verminderten Speichelflusses für eine Konstanterhaltung des Blutvolumens sorgen. Neben den oben angegebenen Regulationsmechanismen verfügt der Organismus auch noch über Volumenrezeptoren, die über das gesamte Gefäßsystem verteilt sind. Solche Rezeptoren

liegen im linken Vorhof und verlaufen mit dem Nervus vagus. Sie verhindern eine Freisetzung des antidiuretischen Hormons (GAUER (31, 32), SIEKER (71)). Außerdem liegen im rechten Vorhof Rezeptoren, die die Aldosteronfreisetzung (MILLS (52)) über ein Kontrollzentrum verhindern können, das im caudalen Diencephalon oder im vorderen Mittelhirn liegt (ANDERSON (3), FARRELL (26)). So werden die Volumenrezeptoren z.B. des Sinus caroticus bei Hypovolämie gereizt; sie veranlassen eine Ausschüttung von Aldosteron, das die Na-Rückresorption fördert, wodurch gleichzeitig Wasser retiniert wird (FANCONI (25)).

Nach einem kurzen Abriß des gesamten Komplexes über die Regulation des Blutvolumens kann man annehmen, daß sowohl das Blutvolumen als auch das Kreislaufsystem letztlich mit der gesamten metabolischen Funktion des Organismus verkettet sind. Eine wesentliche Aufgabe des Blutvolumens besteht darin, das Gefäßsystem so ausgedehnt zu halten, daß der venöse Rückfluß gesichert ist.

Jedenfalls haben Versuche gezeigt, daß die Regulation sehr fein abgestimmt ist, denn nach einer Gabe von 50 ml Dextrose steigt das Blutvolumen für 10 - 15 Minuten an und fällt dann wieder zum ursprünglichen Ausgangswert zurück (GIBSON (33)). Es konnte nachgewiesen werden, in einem Fall sogar bis zu einem halben Jahr, daß das Blutvolumen bei gleichen Bedingungen wie Ernährung und Kreislaufzustand gleichbleibt (WOLLHEIM (80)).

VI. Das Blutvolumen beim gesunden Menschen

Verschiedene Maßstäbe, um das normale Blutvolumen anzugeben, können angewandt werden:

1. Reine Volumenangabe
2. Angabe der Volumina in Bezug auf Körperoberfläche, Größe und Gewicht."

Auf letztere Basis stützen sich die meisten Untersucher.

Normalwerte:

Im Alter von 20 - 30 Jahren beträgt der Durchschnittswert: 77 ml/kg Körpergewicht (mit einer Standardabweichung von etwa 10 %) (GREGERSEN (37, 38)),

ohne Altersangabe als Durchschnittswert:

	70	ml/kg Körpergewicht	(DAIKOS (22))
♂	69	ml/kg Körpergewicht	(BERLIN (8))
♀	64,4	ml/kg Körpergewicht	

nach Anwendung von verschiedenen Volumen-Bestimmungsmethoden:

♂	65,5 - 74,9	ml/kg Körpergewicht	
♀	58,9 - 64,4	ml/kg Körpergewicht	(DEMANET (23))

mittleres Plasmavolumen:

45 ml/kg Körpergewicht (GREGERSEN (35))

mittleres Erythrocytenvolumen:

31,8 ml/kg Körpergewicht (STERLING (73)).

Die differierenden Angaben der Normalwerte in der Literatur haben ihre Ursache darin, daß die Untersuchungen an Menschen mit unterschiedlicher Körperkonstitution vorgenommen wurden. Weiterhin können die Schwankungen des Blutvolumens von Lebensgewohnheiten und Lebensbedingungen abhängen (COHN (21)). Nach dem 20. Lebensjahr, sobald der Körper völlig entwickelt ist, ändert sich das Blutvolumen bei ein und derselben Person nicht mehr (COHN (21)). Absolute Ruhe, Nüchternheit, Geschlecht, Tag und Nacht, Muskularbeit, psychische Erregung, Temperatur und Luftdruck bringen physiologischerweise Änderungen des Blutvolumens mit sich. Bei liegenden und stehenden Menschen kann ein Unterschied von 30 % im Blutvolumen gemessen werden, d.h. teilweise mehr als 1000 ml (NOWEY (57)). Die Schwankungsbreite für das Erythrocytenvolumen beträgt 5 %, für das Plasmavolumen 4 % (BERSON (11)).

Daß das Blutvolumen bei Frauen niedriger ist als bei Männern, mag am unterschiedlichen Fettgewebe liegen, denn Fettgewebe ist bekanntlich geringer durchblutet (GREGERSEN (35)). Allerdings steigt das Erythrocytenvolumen in der Schwangerschaft (YOSHIMURA (83)). Ebenso bringt das Leben auf hohen Bergen oder das Training der Sportler ein erhöhtes Erythrocytenvolumen mit sich. So findet sich bei trainierten Männern eine Volumenzahl von 41 %, bei Frauen von 44 % (KJELLBERG (45)). Bettruhe und Kälte jedoch haben einen depressiven Einfluß auf das Plasmavolumen; das Erythrocytenvolumen ändert sich dabei nicht (YOSHIMURA (83)).

VII. Das Blutvolumen bei Kranken

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, bei denen das Gesamtvolumen vermindert wird. Es sind aber auch Krankheiten bekannt, bei denen das Gesamtvolumen vergrößert wird.

HOFFMANN (42) nimmt ganz allgemein an, daß pathologische Zustände eine Beeinflussung des Plasmavolumens mit sich bringen:

1. Verminderung des Blutvolumens kennen wir bei folgenden Krankheiten:

Schock, Traumen, Haemorrhagien, Verbrennungen, Peritonitiden, Diabetes insipidus, Salzverluste, Anaemie, chronische Wundinfektion, Dysphagie, Apathie, Verhung-
gerung, Dumpingsyndrom (ROBERTS (68), BATEMAN (4)).

Bei dieser Aufzählung ist zu beachten, daß es sich in den meisten Fällen in dem Schock und den Haemorrhagien um einen gleichzeitigen Plasma- und Erythrocytenverlust handelt. Bei den übrigen Krankheiten steht der Plasmaverlust im Vordergrund. Renale, hepatische Erkrankungen und chronische Infektionen zeigen ein erniedrigtes Erythrocytenvolumen (PEDEN (60)).

2. Ansteigen des Gesamt-Blutvolumens:

Polycythaemie, Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalstenose (NELSON (56)).

VIII. Das Blutvolumen beim Carcinom-Kranken

Im Gegensatz zu den oben summarisch aufgezählten Krank-

heiten, die entweder mit einer Erhöhung oder mit einer Erniedrigung des Blutvolumens einhergehen, kann beim Carcinom-Kranken das Blutvolumen sowohl erhöht als auch erniedrigt sein. Hierbei sei erwähnt, daß aus der Höhe des Blutvolumens weder eine Prognose gestellt, noch auf eine Operabilität geschlossen werden kann (CLEMENTSEN (20), KYLLÖNEN (46)). Weiterhin bestehen keine Beziehungen zwischen dem Blutvolumen und der Ausbreitung des Carcinoms, der Dauer der Symptome und der Ausdehnung der Metastasen (MORTON (54), BATEMAN (4)).

Allgemein kann festgestellt werden, daß beim Carcinom das Erythrocytenvolumen vermindert ist (REILLY (64), CLARK (19), BERLIN (9), PEDEN (60)). Die Befunde von REILLY (64) ergaben, daß eine besonders auffällige Abnahme des Erythrocytenvolumens festzustellen war, wenn sich das Carcinom besonders weit ausgebreitet hatte. Dagegen läßt sich für das Plasmavolumen keine genaue Aussage machen, denn bei CLARK (19) findet sich ein Abfall, bei PEDEN (60) sind die Werte im Bereich der Norm und bei REILLY (64) und KELLY (44) ist eine Zunahme des Plasmavolumens zu verzeichnen. Daraus folgt, daß bei CLARK (19) und bei PEDEN (60) das Gesamt-Blutvolumen vermindert und bei REILLY (64) das Gesamt-Blutvolumen gleichgeblieben ist.

Ein Defizit im Gesamtvolumen wird von BELING (7) mit 500 - 1000 ml angegeben, BERLIN (8) findet eine Abnahme des Erythrocytenvolumens von 3 - 4 ml/kg Körpergewicht.

Für das Magen-Carcinom sind die Angaben von MEISENHEIMER (51), FRETHEIM (27) übereinstimmend, niedriges Erythrocytenvolumen, erhöhtes Plasmavolumen. Hierfür wird eine Gesamtvolumenabnahme von 400 ml angegeben. Erhebliche Abweichungen finden sich beim Magen-Carcinom im Hinblick auf die Volumengröße, die teils höher, teils niedriger bezeichnet wird (WIERZBICKI (81)).

Beim Carcinom des Darmes findet REICH (63) ein erhebliches Defizit der roten Zellen, dasselbe kann auch MORTON (54) speziell für das Colon-Carcinom bestätigen. Beim Mundhöhlen-Carcinom stellt ROYSTER (69) ein großes Gesamtvolumen-Defizit fest. Das Bronchial-Carcinom hat nach KYLLÖNEN (46) keinen bedeutenden Einfluß auf das Blutvolumen. Er bemerkt ein Anwachsen des Plasmas um 3 %. Ein ähnliches Verhalten des Plasmavolumens findet KELLY (44) übrigens auch bei Leukämie und beim Melanom.

IX. Anaemie beim Carcinom

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß beim Carcinom mit Hilfe von Blutvolumen-Bestimmungen eine Verminderung des Erythrocytenvolumens nachgewiesen werden kann. Diese entspricht ungefähr den Ergebnissen, die man mit Hilfe der wesentlich einfacheren Hämoglobin- und Hämatokrit-Bestimmungen durchführen kann. In diesem Falle kann man zwar nicht eine Verminderung der Gesamt-Erythrocytenzahl feststellen, sondern nur eine prozentuale Verminderung des Blutfarbstoffgehaltes bzw. der korpusculären Anteile.

Hier spricht man dann von einer sekundären Anaemie. Im allgemeinen haben Patienten mit malignen Tumoren eine Anaemie; nach HYMAN (43) sind 88 % der Carcinom-Patienten anaemisch.

Blutungen und Kachexie sind die häufigen Begleiterscheinungen beim Carcinom, die eine Entstehung der Anaemie erklären. Andererseits aber ist unklar, warum bei nicht-blutendem Carcinom auch eine Anaemie vorhanden sein kann. Die Ursache liegt vielleicht in dem abnorm hohen Stoffwechsel des malignen Gewebes, bei dem viel Eisen verbraucht wird, welches der Erythrocytopoese verloren geht (HEILMEYER (41)).

Eine andere mögliche Ursache für die Anaemie wäre die äußerst kurze Lebensdauer der Erythrocyten, wie man sie bei der Leukämie, Nephritis und bei Lymphomen findet (BERLIN (9), CHODOS (18), REISSIGL (66)). CHODOS (18) führt die Anaemie auf eine vermehrte Zerstörung der Erythrocyten zurück, obschon eine aktive und vielleicht sogar eine verstärkte Erythrocytopoese nachgewiesen werden konnte. HYMAN (43) konnte bei 70 % seiner Carcinom-Patienten einen positiven Knochenmarksbefall nachweisen, obwohl die Morphologie der kernhaltigen Erythrocyten und Granulazellen im Knochenmark nicht wesentlich verändert war, so daß eine Knochenmarksschädigung oder eine Aplasie nicht beachtet werden konnte. Für HYMAN (43) ist die wahrscheinliche Ursache für die Anaemie eine gesteigerte Haemolyse.

X. Die Dysproteinaemie beim Carcinom

Neben der vorher erwähnten Verminderung der Erythrocytenzahl findet sich beim Carcinom häufig eine quantitative Verschiebung der einzelnen Fraktionen der Serumproteine, die wir als Dysproteinaemie bezeichnen. Hierbei stützen wir uns auf elektrophoretische Untersuchungen, die an der Chirurgischen Klinik der Universität München durchgeführt worden sind. Nach dieser Auswertung war die häufigste und bezeichnendste Änderung im Eiweißbild die Erhöhung der alpha-Globuline, sowohl α_1 als ganz besonders auch α_2 . Bei etwa 60 % aller Carcinom-Kranken waren die Globuline erhöht. In fortgeschrittenen Stadien fand man neben der Dysproteinaemie zusätzlich noch eine Hypoproteinaemie (BAUMANN Diss. (6)).

XI. Die Voll-Bluttransfusion

Zur Verbesserung der Anaemie, der Dysproteinaemie und der Hypoproteinaemie beim Carcinom-Patienten werden vielfach in der praeoperativen Vorbereitung Voll-Bluttransfusionen durchgeführt. Ein weiterer Grund der Blutgaben liegt in der Verminderung des Operationsrisikos und des Schocks (BELING (7), CLARK (19), BERLIN (8), ROYSTER (69), REICH (63)). Es konnte nachgewiesen werden, daß nach Bluttransfusionen von 440 ml die Gesamtblutmenge in einem Teil der Fälle zunahm (WOLLHEIM (78)). Die Ursache hierfür ist eine verringerte Ausgangsplasmamenge. Bei den anderen Fällen ist die Ausgangsplasmamenge normal, und es kommt zu keiner Erhöhung des Gesamtvolumens.

Bei der Blutgabe von 1000 ml und 500 ml Plasma findet BELING (7) bei einem Patienten ein Ansteigen des Blutvolumens um 1200 ml. BATEMAN (4) glaubt, daß Patienten, die auf Grund der Blutvolumen-Messungen ein zu niedriges Blutvolumen haben, durch Blut auftransfundiert werden sollten. Die Werte müßten unter 76,5 ml/kg Körpergewicht liegen. Auf Grund der Carcinom-Krankheit erleiden die Kranken einen Verlust des Gewichtes und damit des Blutvolumens. Transfundiert man Blut, so darf nur soviel gegeben werden, wie es dem derzeitigen Gewicht des Patienten entspricht. Keinesfalls darf das ursprüngliche Gewicht als Normwert genommen werden, da ein Überladen des Kreislaufs sich in Lungenödem und Herzschwäche äußern kann (PEDEN (60), MANSBERGER (50)). Wenn extrem niedrige Erythrocytenvolumenwerte gemessen werden, sollte man die Korrektur nicht mit Vollblut vornehmen, sondern nur mit Erythrocyten (PEDEN (60)). Gibt man trotzdem eine Vollbluttransfusion, so bleibt das Gesamtblutvolumen des Körpers gleich. Es erfolgt nur eine Erhöhung der roten Bestandteile mit kompensatorischer Abnahme des Plasmas (WILLIAMS (77)). Die Volumenregulation ist so wirksam, daß eine Auffüllung des Kreislaufsystems nur dann gelingt, wenn wirklich ein Gesamtblutdefizit besteht. Es wird also unter keinen Umständen die Blut- oder Plasmamenge erhöht (REISSIGL (66)). Auch in Tierversuchen bei Ratten wurde ähnliches beobachtet (PARLISA (59)).

Das Operationsrisiko wird durch massive Transfusionen praeoperativ nicht verringert, denn akute Blutverluste

können nur intra operationem ausgeglichen werden (WILLIAMS (77)). Er könnte dies an Hand einer Untersuchung beweisen, indem er einen Patienten in der Vorbereitung auf die Operation sehr stark auftransfundierte, so daß Normalwerte vorhanden waren. Während der Thorakotomie wurde ein hoher Blutverlust durch Messungen festgestellt und zugleich ausgeglichen. Dennoch war nach der Operation ein Verlust von ca. 500 ml Erythrocyten und 1000 ml Plasma vorhanden. Erst weitere Transfusionen konnten die Werte normalisieren. Diese Untersuchung zeigt, daß es kein Blutdepot gibt, welches wir vor der Operation auffüllen könnten.

Dagegen nimmt MEISENHEIMER (51) ein Blutdepot in der Muskulatur an. Auch BÜTTNER (16) vertritt die Ansicht, daß durch praeoperative Gaben von Blut Depots aufgefüllt werden können. Während der Operation wird dann das Blut wieder ausgeschüttet. Durch Chrom⁵¹ markierte Erythrocyten konnten keine Blutdepots nachgewiesen werden. Körperliche Bewegung ließ eine Verminderung radioaktiver Impulse nicht erkennen, die bei Ausschüttung von Depots unter langsamer Durchmischung mit Plasma in Erscheinung treten würde (HOFFMANN (42)).

C. Praktischer Teil

I. Krankengut

Aus dem umfangreichen Krankengut carcinomkranker Patienten wählten wir solche aus, die auf Grund der klinischen Untersuchungen einer besonders intensiven Operationsvorbereitung bedurften. Es waren alles Kranke, die sich in erheblich kachektischem Zustand befanden. Die Diagnose des Carcinoms war vorher auf Grund klinischer Untersuchungen gestellt und histologisch bestätigt worden. Im einzelnen waren es sechs Cardia-Carcinome, acht Magen-Carcinome, zwei Schilddrüsen-Carcinome, ein Mamma-Carcinom, ein Mamma-Sarkom, ein Pankreas-Carcinom und ein Rectum-Carcinom.

Von diesen Carcinomen erwiesen sich je zwei Cardia- und zwei Magen-Carcinome als inoperabel. Das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren, die Gewichtsverluste waren erheblich, oft 10 - 25 kg.

In der folgenden Tabelle findet sich die genaue Übersicht der einzelnen untersuchten Patienten.

Präoperativ untersuchten wir 18 Patienten. Als Ergänzung haben wir zwei Patienten (Nr. 2 und 3) auch postoperativ untersucht. Bei der statistischen Berechnung konnten wir die beiden letzteren mit in unsere Betrachtung einbeziehen, denn es ergaben sich keinerlei Wertveränderungen.

Tabelle I

Name und Untersu- chungs- Nummer	Alter Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Carcinom- Diagnose (makroskop.)	Diagnose (mikroskop.)	Metastasen
Bi. 1	♂ 68 J.	165	60	Cardia	Adeno- Carcinom	kleines Netz
Be. 3	♂ 64 J.	170	66	Cardia (inop.)	Adeno- Carcinom	Leber, Aorta Pankreas, kl. und gr. Netz
Eck. 9	♂ 60 J.	160	65	Cardia (inop.)	wurde nicht entnommen	Pankreas, Oesophagus
Li. 13	♂ 57 J.	166	58,5	Cardia	Adeno- Carcinom	keine
Hei. 16.	♀ 53 J.	162	32	Cardia	Adeno- Carcinom	Oesophagus
Fe. 20	♀ 64 J.	153	60	Cardia	Adeno- Carcinom	kl. und gr. Netz
En. 4	♂ 64 J.	164	48,5	Magen	Adeno- Carcinom	großes Netz
Kam. 5	♂ 65 J.	170	60	Magen	Adeno- Carcinom	keine
Zu. 6	♂ 54 J.	169	72	Magen (inop.)	Adeno- Carcinom	Peritoneum, Zwerchfell, Pankreas, Milzhilus
Ein. 8	♂ 57 J.	162	52	Magen (inop.)	wurde nicht entnommen	gr. und kl. Netz, Dünndarm

Tabelle I (Fortsetzung)

Name und Untersu- chungs- Nummer	Alter Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Carcinom- Diagnose (makroskop.)	Diagnose (mikroskop.)	Metastasen
He. 11	♂ 67 J.	164	55	Magen (inop.)	wurde nicht entnommen	Leber
Schö. 12	♂ 52 J.	164	62	Magen	Adeno- Carcinom	Aorta
Lie. 14	♂ 66 J.	172	66	Magen	Adeno- Carcinom	keine
Kö. 7	♂ 55 J.	173	62	Anastomo- sen-Carci- nom nach Billroth II	Adeno- Carcinom	keine
Ja. 2	♂ 58 J.	168	60	Struma maligna	Adeno- Carcinom	re. Ober- schenkel mit Spontan- fraktur
Kas. 10	♂ 53 J.	169	67	Struma maligna	malignes Lymphoepi- theliales Thymom	Supraclavi- culärer Lymphknoten- links
Be. 15	♀ 41 J.	152	76,5	Mamma (rechts)	solides Carcinom	Achselhöhle
Gr. 19	♀ 67 J.	154	55	Mamma- Sarkom (li.)	Rundzell- Sarkom	li. Bulbus Thorax Muskeln Interkostal- räume
St. 18	♀ 55 J.	164	59	Pankreas	wurde nicht entnommen	keine
Si. 17	♀ 57 J.	160	65	Rectum	Adeno- Carcinom	Leber

II. Unsere Untersuchungsmethoden

a) Der Haematokritwert

Zur Bestimmung des Haematokrits gingen wir von der von WINTROBE angegebenen und etwas abgewandelten Methode aus. Wir entnahmen ca. 2 ml Blut aus einer ungestauten Arm-vene und mischten dieses mit Heparinpulver. Mit einer Pipette wurde das heparinisierte Blut in ein WINTROBE-Röhrchen bis zur Marke 100 gefüllt und wurde bei 3000 Umdrehungen pro Minute insgesamt 30 Minuten zentrifugiert. Das Ergebnis konnte direkt abgelesen werden. Zur Sicherheit wurde jeweils mit dem gleichen Verfahren eine zweite Kontrollbestimmung vorgenommen. Ergaben sich gelegentlich Differenzen, so berechneten wir den Mittelwert. Die Normalwerte für Männer betragen 43 - 49, für Frauen 36 - 45 Volumen-Prozent (Clin.-Chem. Untersuchungen Merck A.G. 1961). Für die Indikation zur Gabe von Blut reichte uns der einfache venöse Haematokrit. Für die Berechnung des Blutvolumens errechneten wir aus dem venösen Haematokrit den Gesamtkörperhaematokrit, indem wir den venösen Haematokrit mit $0,91 \times 0,96$ multiplizierten (VETTER-VEALL (75)). Somit sind die Normalwerte des Gesamt-Haematokrit für Männer 37,56 - 42,81, für Frauen 31,45 - 39,31.

b) Die Bestimmung des Blutvolumens mit Hilfe von chrom-markierten Erythrocyten

10 ml Blut wurden dem zu untersuchenden Patienten mit

Hilfe einer heparinbenetzten Spritze entnommen. Der Inhalt der Spritze wurde nun 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute in einem Röhrchen zentrifugiert. Das darüberstehende Plasma wurde entfernt und zur Herstellung der Waschlösung, die aus 3 ml Plasma und 100 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung besteht, benutzt. Die in dem Röhrchen übriggebliebenen Erythrocyten wurden mit der Waschlösung versetzt und eine sterile isotone Lösung von $\text{Na}_2 \text{Cr}^{51} \text{O}_4$, hoher spezifischer Aktivität, die etwa $15 \mu\text{C}$ Cr^{51} enthielt, hinzugefügt. Das ganze wurde bei Zimmertemperatur 30 Minuten unter mehrmaligem Umschütteln stehengelassen. Die roten Blutkörperchen wurden zweimal mit der Plasma-Na Cl-Lösung gewaschen; das Zentrifugieren erfolgte bei 1000 Umdrehungen pro Minute, jeweils fünf Minuten lang. Nun wurden die gewaschenen Erythrocyten wieder mit der Waschlösung versetzt. Etwa 10 ml wurden in einer bis zu 1/10 ml geeichten Spritze aufgezogen. Eine kleine Menge von ca. 2 ml wurde für die Herstellung des Standardpräparates beiseitegelegt. Genau 1 ml Zellsuspension wurde in einem 100 ml-Kolben abpipettiert und dann bis zur Marke mit destilliertem Wasser, dem eine ganz geringe Menge Saponinpulver zur Hämolyse der Zellen zugegeben wurden, aufgefüllt. Um eine Adsorption der Erythrocyten an den Gefäßwänden zu verhindern, fügten wir der Standardlösung vorher noch etwas Natriumchromat hinzu.

Nun wurden die mit Chrom markierten Erythrocyten dem Patienten injiziert. Wir verwendeten hierfür dicke Na-

deln, um eine Zerstörung der Erythrocyten zu vermeiden. Nach frühestens 10 Minuten wurden mindestens 4 Proben von ca. 4 ml Blut im Abstand von 3 Minuten entnommen. Die Abnahme erfolgte aus einer anderen ungestauten Vene mit einer frischen Flügelkanüle, da die vorher verwendete Injektionsnadel erhöhte Radioaktivität aufweist. Die Blutproben wurden mit Heparinpulver versetzt. Man kann annehmen, daß nach 10 Minuten eine vollständige Durchmischung der Erythrocyten mit dem gesamten Blutvolumen erfolgt ist.

Die Messung der Radioaktivität erfolgte in einem Bohrlochkristall mit angeschlossenem Zählgerät. Zunächst führten wir Leermessungen der Gläschen durch. Die Ergebnisse wurden später subtrahiert. Es wurden dann genau 4 ml der verdünnten Standardlösung und der Blutproben abpipettiert, 3 Minuten lang die Impulse gezählt und diese auf 1 Minute umgerechnet. Die Ergebnisse der verschiedenen Blutproben wurden gemittelt.

Das Blutvolumen errechnete sich nach der Formel:

$$\frac{V \cdot S \cdot D}{A}$$

V = Injiziertes Volumen;

S = Aktivität der Standardlösung;

D = Verdünnungsfaktor des Standardpräparates;

A = Aktivität der Blutprobe.

Das Erythrocytenvolumen und das Plasmavolumen wurden aus dem Gesamtkörperhaematokrit berechnet.

Bei der zweiten Blutvolumenbestimmung wurde vorher die Aktivität des Blutes gemessen und von den späteren Blutproben entsprechend subtrahiert.

Die kleine, 4 ml Bohrlochsonde (FH 421/Z 11) und das Zählgerät FH 90 bei 50 m.A. und 1020 V stammten von der Firma Friesseke & Hoepfner in Erlangen-Bruch.

Der statistische Meßfehler lag bei 2,5 % für 10 000 Impulse. Nulleffekt 375 Impulse pro Minute.

c) Die Bestimmung der Elektrophorese

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der freien Mikro-Elektrophorese von Seren nach dem Verfahren von ANT-WEILER gewonnen. Wir verwendeten hierzu den Dolepuffer in der Zusammensetzung von 0,1 n - Natriumveronal und 0,02 n - Veronal. Im alkalischen Milieu, bei einem pH-Wert von 8,6 und bei einer Temperatur von $+10^{\circ}\text{C}$ erfolgte die Trennung des Proteingemisches. Durch ein schlierenoptisches Beobachtungsgerät nach PHILPOT und SVENSSON im Interferenzverfahren erfolgte die Ablesung. Pro Untersuchung benötigten wir eine Serummenge von unter 0,1 ml.

III. Die zeitliche Einteilung unserer Untersuchungen

Zur Durchführung unserer Untersuchungen benötigten wir insgesamt 4 präoperative Tage. Am 1. Tage wurden Haematokrit, Blutvolumen, Elektrophorese, Elektrolyte, Körpergewicht und Körpergröße bestimmt. Im Anschluß an die Blut-

volumen-Bestimmung wurden den Patienten wie auch am 2. und 3. Tage je eine Blutkonserve von ca. 500 ml verabreicht. Am 4. Tage (also 24 Stunden nach der letzten Bluttransfusion) wurden wiederum die vorher genannten Untersuchungen vorgenommen.

Wir bezogen frische Blütkonserven von der Blutbank der Chirurgischen Universitätsklinik. Die Dosierung erfolgte nach genauer Messung des Konserveninhaltes. Das im Transfusionsgerät verbliebene Blut wurde durch Nachspülen mit 50 ml Glukose ebenfalls transfundiert. Der Haematokrit der Konserven wurde jeweils bestimmt, er betrug durchschnittlich 40 Volumen-Prozent, bei 10 % Natrium-Zitratlösung. Hieraus errechnete man das zugeführte Erythrocytenvolumen.

D. Eigene Untersuchungsergebnisse

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse sind die abgenommenen Haematokrit-Werte, Gesamtblutvolumenwerte und Erythrocytenvolumenwerte bei den Carcinom-Kranken nicht einheitlich erniedrigt. Wir können sie, wenn wir den Normalbereich des Haematokrit, des Blutvolumens und des Erythrocytenvolumens kennen, in 3 Gruppen einteilen:

1. Werte, die unter dem Normbereich liegen;
2. Werte, die in der Norm liegen;
3. Werte, die über der Norm liegen.

a) Der Haematokritwert

In unserem Krankengut liegen:

1. Gruppe: 7 der Patienten unter der Norm;
2. Gruppe: 11 der Patienten innerhalb der Norm;
3. Gruppe: 2 der Patienten über der Norm.

Nach Blutgaben von ca. 1500 ml veränderte sich der Haematokrit der ersten Gruppe: 2 blieben unter der Norm, 4 erreichten die Norm und 1 stieg über die Norm

Der zweiten Gruppe: einer sank unter die Norm, 6 erreichten einen höheren Wert innerhalb der Norm, 4 stiegen über die Norm.

Der dritten Gruppe: beide Patienten stiegen noch weiter über die Norm.

(Siehe auch hierzu Tabelle II).

Tabelle II

Übersicht über den Gesamtkörperhaematokrit vor und nach
Gaben von ca. 1500 ml Blut (3 Konserven)

Patient Nr.	vor	nach	% Zunahme bzw. Abnahme
2 ♂	31.88	38.00	+ 18.82
7 ♂	34.94	39.75	+ 13.77
8 ♂	35.81	36.69	+ 2.46
11 ♂	29.70	32.32	+ 8.48
16 ♀	29.26	41.05	+ 40.29
18 ♀	29.70	37.12	+ 24.98
20 ♀	27.95	31.44	+ 12.49
1 ♂	38.00	41.93	+ 10.34
3 ♂	39.31	38.00	- 3.33
6 ♂	40.18	41.05	+ 2.17
9 ♂	37.56	40.18	+ 8.78
10 ♂	38.43	44.55	+ 15.93
12 ♂	38.43	40.18	+ 4.55
13 ♂	39.31	41.93	+ 6.67
15 ♀	36.03	46.30	+ 28.50
17 ♀	37.56	42.80	+ 13.95
19 ♀	36.69	40.18	+ 9.51
5 ♂	41.06	44.55	+ 8.50
4 ♂	49.79	51.54	+ 3.52
14 ♂	45.43	52.63	+ 15.85

Normalwerte: ♂ 37.56 - 42.81
 ♀ 31.45 - 39.31

(nach RÖMER, M.A. und VETTER VEALL)

$\sigma = 3,62$

$t = 3,40$

signifikant

b) Das Gesamtblutvolumen

Beim Gesamtblutvolumen fanden wir in unserem Krankengut:

1. Gruppe: 8 der Patienten unter der Norm;
2. Gruppe: 8 der Patienten innerhalb der Norm;
3. Gruppe: 4 der Patienten über der Norm.

Nach Blutgaben von ca. 1500 ml änderten sich die Werte des Gesamtblutvolumens der

1. Gruppe: 5 blieben unter der Norm;
3 erreichten die Norm.
2. Gruppe: 2 fielen unter die Norm;
4 blieben in der Norm;
2 stiegen über die Norm.
3. Gruppe: alle Patienten blieben über der Norm.

(Siehe Tabelle III).

Tabelle III

Gesamtblutvolumen in ml/kg Körpergewicht bei Blutgaben von
ca. 1500 ml Vollblut

Patient Nr.	vor	nach	% Zunahme bzw. Abnahme
=====			
1 ♂	53.4	65.0	+ 22
2 ♂	59.6	60.6	+ 2
4 ♂	61.4	74.1	+ 21
7 ♂	56.8	68.0	+ 20
8 ♂	56.1	54.6	- 3
14 ♂	52.9	62.7	+ 19
19 ♀	54.9	54.6	- 1
20 ♀	55.3	63.7	+ 15
3 ♂	65.0	63.1	- 3
6 ♂	69.2	80.2	+ 16
9 ♂	69,5	70.6	+ 2
10 ♂	67.0	71.3	+ 1
12 ♂	71.5	73.6	+ 3
15 ♀	60.4	63.5	+ 5
17 ♀	60.4	54.3	- 10
18 ♀	60.5	75.2	+ 25
5 ♂	89.8	84.2	- 6
11 ♂	84.1	90.9	+ 8
13 ♂	75.8	83.6	+ 10
16 ♀	118.8	119.0	+ 5

Normalwerte: ♂ 65.5 - 74.9 ml/kg
♀ 58.9 - 64.4 ml/kg

(nach DEMANET)

σ = 2,88

t = 2,61

c) Das Erythrocytenvolumen

Es ergaben sich beim Erythrocytenvolumen folgende
3 Gruppen:

1. Gruppe: 7 der Patienten lagen unter der Norm;
2. Gruppe: 11 der Patienten lagen in der Norm;
3. Gruppe: 2 der Patienten lagen über der Norm.

Nach Gaben von ca. 500 ml Erythrocyten änderten sich
die Werte des Erythrocytenvolumens:

1. Gruppe: 2 blieben unter der Norm;
3 erreichten die Norm;
2 stiegen über die Norm.
2. Gruppe: 0 fielen unter die Norm;
7 blieben in der Norm;
4 stiegen über die Norm.
3. Gruppe: beide Patienten blieben über der Norm.

(Siehe Tabelle IV).

Tabelle IV

Erythrocytenvolumen in ml/kg Körpergewicht nach 3 Blut-
transfusionen (1500 ml Vollblut)

Patient Nr.	vor	nach	% Zunahme bzw. Abnahme
=====			
1 ♂	20.3	27.3	+ 34
2 ♂	19.0	23.0	+ 21
7 ♂	19.8	27.0	+ 36
8 ♂	20.1	20.0	± 0
14 ♂	24.0	33.0	+ 37
16 ♀	17.9	28.0	+ 57
20 ♀	15.5	20.0	+ 30
3 ♂	25.6	25.4	- 1
4 ♂	30.5	38.2	+ 25
6 ♂	27.8	33.0	+ 18
9 ♂	26.1	28.4	+ 9
10 ♂	27.0	31.7	+ 17
11 ♂	25.0	29.4	+ 17
12 ♂	27.0	29.5	+ 8
13 ♂	29.8	35.0	+ 18
15 ♀	21.7	29.4	+ 35
17 ♀	22.7	23.2	+ 3
19 ♀	20.1	22.0	+ 9
5 ♂	36.8	37.5	+ 2
16 ♀	34.6	48.9	+ 48

Normalwerte: ♂ 24.60 - 32.06
♀ 18.52 - 25.32

(nach DEMANET und VETTER VEALL)

$\sigma = 6,08$

$t = 3,55$

signifikant

d) Das Gesamteiweiß

Aus der Übersicht der 20 Patienten geht hervor, daß beim größten Teil des Krankengutes die Gesamteiweißwerte im unteren Normbereich lagen. Durch die Transfusion von ca. 1500 ml Blut ließ sich nur eine geringfügige Anhebung der Ursprungswerte erzielen, bei 35 % ergaben sich sogar schlechtere, d.h. verminderte Werte.

(Siehe Tabelle V).

Tabelle V

Gesamteiweiß in Gramm % nach 3 Bluttransfusionen

(ca. 1500 ml Vollblut)

Patient Nr.	vor	nach	% Zunahme bzw. Abnahme
=====			
3 ♂	6.07	6.17	+ 1.65
5 ♂	6.25	6.55	+ 4.80
7 ♂	6.32	6.67	+ 5.54
8 ♂	6.64	7.12	+ 7.23
9 ♂	6.04	6.85	+ 13.41
11 ♂	5.87	6.26	+ 6.64
12 ♂	6.62	7.59	+ 9.25
14 ♂	7.07	7.63	+ 7.92
15 ♀	7.23	7.92	+ 9.54
16 ♀	6.68	6.85	+ 2.54
17 ♀	6.93	7.61	+ 9.81
18 ♀	6.94	7.55	+ 8.79
20 ♀	6.37	7.59	+ 19.15
1 ♂	6.78	6.03	- 11.06
2 ♂	6.62	6.43	- 2.87
4 ♂	7.96	7.61	- 4.40
6 ♂	7.47	6.98	- 6.56
10 ♂	8.23	7.50	- 8.87
13 ♂	6.60	6.22	- 7.27
19 ♀	6.94	6.90	- 0.58

Normalwerte: Gesamteiweiß gr % 6.5 - 8.0

(nach BAUER, W.)

$\sigma = 1,94$

$t = 1,83$

e) Das Albumin

Aus der nachfolgenden Übersicht geht hervor, daß die Albuminwerte im Vergleich zum Gesamteiweiß noch tiefer liegen. Nur bei 35 % der Patienten wird der Minimalwert erreicht.

(Siehe Tabelle VI).

Tabelle VI

Albumin in Gramm % vor und nach 3 Vollbluttransfusionen
(ca. 1500 ml)

Patient Nr.	vor	nach	% Zunahme bzw. Abnahme
=====			
2 ♂	2.04	2.44	+ 19.61
3 ♂	3.09	3.16	+ 2.27
6 ♂	2.85	3.20	+ 12.29
9 ♂	3.11	3.45	+ 0.93
10 ♂	2.64	3.00	+ 13.67
11 ♂	1.84	2.46	+ 33.70
12 ♂	3.98	4.40	+ 10.55
13 ♂	3.22	4.00	+ 24.22
14 ♂	3.90	4.70	+ 20.51
15 ♀	4.60	4.82	+ 4.78
16 ♀	4.21	4.22	+ 0.24
18 ♀	4.45	5.22	+ 17.30
20 ♀	3.16	3.83	+ 21.20
1 ♂	3.74	2.29	- 38.86
4 ♂	4.18	3.80	- 9.09
5 ♂	4.09	3.75	- 8.31
7 ♂	4.05	3.60	- 11.37
8 ♂	3.25	3.12	- 4.00
17 ♀	4.12	3.87	- 6.07
19 ♀	3.67	3.52	- 4.09

Normalwerte: in gr % 4.0 - 4.5

(Nach BAUER, W.)

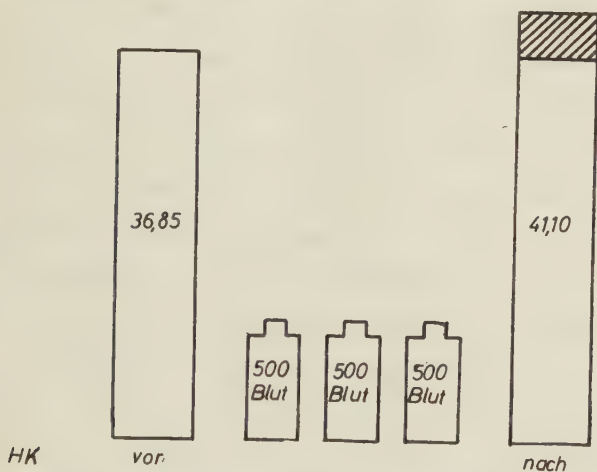
$\bar{G}$ = 3,88

t = 1,37

E. Diskussion

a) Der Haematokritwert

Bei unseren Untersuchungen waren die Werte des Gesamtkörperhaematokrits zu niedrig. Durch massive Bluttransfusionen von 1500 ml Blut konnten die Werte bei den meisten Patienten verbessert werden.



Die obige Tabelle zeigt den mittleren Anstieg des Haematokrit. Die statistische Berechnung ergibt eine Zunahme von $12,31\% \pm 7,24$. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen uns, daß Patienten mit malignen Tumoren einen geringeren Haematokritwert aufweisen, der im Sinne einer sekundären Anaemie zu deuten ist. Bei 90 % unseres Krankengutes konnte eine Anaemie festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen Untersuchungen von HYMAN (43), HEILMEYER (41) und BÜCHNER (15). Die Ursache liegt in dem Tumorstoffwechsel (BÜCHNER (15)).

b) Das Blutvolumen

auf Grund unserer Untersuchungen können wir feststellen, daß das Blutvolumen bei 40 % der Patienten unter der Norm liegt. 40 % liegen innerhalb der Norm und 20 % darüber. Die Ergebnisse zeigen, daß sich beim Krebskranken generell nicht aussagen läßt, welchen Einfluß die Krankheit auf das Blutvolumen hat. MORTON (54) und BATEMAN (4) bemerken hierzu, daß beim Carcinom das Blutvolumen sowohl erhöht als auch erniedrigt sein kann. Auch wir konnten auf Grund des makroskopischen und histologischen Befundes, der Dauer der Krankheit und der mehr oder weniger großen Metastasen keinerlei Beziehung zum Blutvolumen finden. Da es sich bei der Carcinom-Krankheit in unseren Fällen um Schwerstkranke handelte, die hohe Gewichtsverluste und oft lange Krankheitsverläufe hatten, sollte man annehmen, daß hierbei auch das Blutvolumen im Verhältnis zur Gewichtsabnahme erniedrigt ist. Dies ist aber meist nicht der Fall, wie das unsere Untersuchungen ergaben. Die Kachexie bringt einen erheblichen Gewichtsverlust mit sich. Der Körper ist gezwungen, seine eigenen Fett- und Eiweißstoffe zu verbrennen. Dadurch entsteht eine negative Stickstoff- und Kaliumbilanz. Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung der Mineralocorticoide, die zu einer Natriumretension führen. Gleichzeitig wird damit Wasser zurückgehalten und das führt zu einer relativen Hypervolämie (BORST u.a. (14)).

Nachdem wir den Patienten durchschnittlich 1500 ml Vollblut zugeführt hatten, ergab sich ein mittlerer Zuwachs

des Blutvolumens von 6,9 %. Das Blutvolumen stieg demnach nicht wie in einem Tankbehälter an, in dem der Flüssigkeitsspiegel nach Belieben gehoben und gesenkt werden kann, sondern ein Regulationsmechanismus sorgte für eine Konstanterhaltung des Blutvolumens.

Nach der Bluttransfusion strömt das Plasma aus den Gefäßen in den Extravasalraum. Wahrscheinlich erleichtert die Überdehnung der Kapillaren das Durchdiffundieren der Plasmaproteine, indem sich die Gefäßsporen erweitern. Der Austausch erfolgt in einer relativ kurzen Zeitspanne, da sich osmotische und hydrostatische Kräfte ändern, die sich im Intra- und Extravasalraum gegenüberstehen (SHIRLEY (70), WASSERMANN (76), PAPPENHEIMER (58)).

Gleichzeitig kommt es aber wiederum zu einer verminderten Ausschüttung der Mineralocorticoide, es setzt eine verstärkte Diurese ein, das Plasma wird vermehrt ausgeschieden.

In unseren Versuchen konnten wir feststellen, daß sich die Plasmamenge bei der 2. Blutvolumen-Bestimmung erheblich verringert hatte. Zu den weiteren Mechanismen, die das Blutvolumen im Gleichgewicht halten können, kann nicht näher eingegangen werden, da im Rahmen dieser Arbeit solche Untersuchungen nicht stattfanden.

WOLLHEIM (78) bestätigt unsere Beobachtungen, daß nach Bluttransfusionen die Gesamtblutmenge nur dann zunimmt, wenn die Plasmamenge verringert ist. Bei den anderen Fällen ist die Plasmamenge normal, und es kommt zu keiner

Erhöhung. So sollte man nur bei wirklich erniedrigtem Blutvolumen eine Vollbluttransfusion im Hinblick auf das Blutvolumen durchführen (BATEMAN (4)). In keinem unserer Fälle konnten wir die Beobachtung BELINGS (7) bestätigen, der 1000 ml Blut und 500 ml Plasma gab und bei dem das Blutvolumen um 1200 ml anstieg.

(Siehe Tabelle VII).

Tabelle VII

Nr.	BV vor	BV nach	Zunahme + Abnahme - in %	Blutzufuhr in ml
1	3209	3901	+ 22	1386
3	4300	4167	- 3	1285
9	4517	4587	+ 2	1471
13	4437	4892	+ 10	1206
16	3783	3988	+ 5	1449
20	3316	3820	+ 15	1250
4	2976	3598	+ 21	1356
5	5387	5049	- 6	1505
6	4985	5774	+ 16	1287
8	2918	2839	- 3	1366
11	4634	4997	+ 8	1819
12	4433	4562	+ 3	1310
14	3489	4137	+ 19	1467
7	3521	4219	+ 20	1285
2	3579	3635	+ 2	1295
10	4715	4775	+ 1	1267
15	4622	4855	+ 5	1396
19	3019	3001	- 1	1353
18	3567	4468	+ 25	1342
17	3925	3524	- 10	1366

Trotz der hohen Bluttransfusionen konnten Operationsrisiko und Schock nicht verhindert werden, wie es BELING (7), CLARK (19), BERLIN (8), ROYSTER (69) und REICH (63) annehmen, denn es mußten zur Blutdruckregulation intraoperationem Blut, Plasma und Blutersatzstoffe gegeben werden. Das beweist, daß im Körper kein Blutdepot nachgewiesen werden kann, das während der Operation imstande gewesen wäre, den Blutverlust auszugleichen (HOFFMANN (42) entgegen der Meinung MEISENHEIMERS (51) und BÜTTNERS (16)). Möglich wäre, daß durch die Narkose die zentralen Regulationsmechanismen zum Teil unwirksam werden. Diese Beobachtungen werden von WILLIAMS (77) bestätigt, der ebenfalls Blutverluste während der Operation ausgleichen mußte, obwohl er seine Patienten vorher sehr stark auftransfundierte hatte.

Im Gegensatz zur mittleren Zunahme von 6,9 % stehen fünf Patienten unseres Krankengutes, bei denen sich trotz der Blutzufuhr eine Abnahme des Blutvolumens zeigte. Bei zwei Patienten (Pat. Nr. 3 und 8) handelte es sich um eine innere Blutung, da auch der Haematokrit und das Erythrocyten-Volumen eine Verminderung aufwiesen. Ob es sich bei den restlichen 3 Patienten (Nr. 5, 17, 19) um eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwände gehandelt hat, kann nicht sicher beurteilt werden. Die Elektrophorese zeigte bei allen dreien eine Abnahme des Albumins, bei einem von ihnen eine Abnahme des Gesamteiweißes. Alle drei Patienten verzeichneten jedoch ein Ansteigen des

Erythrocytenvolumens und des Haematokritwertes als Anzeichen einer Haemokonzentration.

c) Das Erythrocytenvolumen

Bei der Bestimmung des Erythrocytenvolumens hatten 90 % unserer Carcinom-Patienten eine mehr oder weniger starke Verminderung des Erythrocytenvolumens, 35 % lagen weit unter der Norm, 55 % erreichten gerade die Norm. Diese Zahlen bestätigen uns, daß bei Carcinom-Patienten das Erythrocytenvolumen verringert ist, wie es HYMAN (43) und CHODOS (18) in der Literatur angaben. Die obenangegebenen Werte stimmten mit unseren Haematokrit- und Haemoglobin-Werten überein. Wie schon erwähnt wurde, kann keinerlei Beziehung zwischen der Carcinom-Krankheit und dem Erythrocytenvolumen festgestellt werden, selbst sehr ausgedehnte Metastasen-Träger zeigten keine extrem niedrigen Werte (MORTON (54), BATEMAN (4) entgegen der Meinung REILLYs (64)).

Eine Ursache für ein erniedrigtes Erythrocytenvolumen konnte nur in wenigen Fällen gefunden werden. Bei diesen handelte es sich um eine latente Blutung. Ob bei den anderen Knochenmarksbefall, Haemolyse, erhöhter Eisenverbrauch des Tumors, Katabolismus etc. für die sekundäre Anaemie Ursache waren, wie es HEILMEYER (41), BÜCHNER (15), CHODOS (18), BERLIN (9), REISSIGLE (66) annehmen, kann nach unseren Untersuchungen nicht geklärt werden.

Nachdem wir unseren Patienten durchschnittlich 1500 ml

Vollblut transfundiert hatten, zeigte sich ein Ansteigen des Erythrocytenvolumens um 19,5 %. Auch hier wiederum steigt das Erythrocytenvolumen nicht in dem Maße wie man das erwarten könnte.

Die folgende Tabelle VIII zeigt die Zunahme des Erythrocytenvolumens.

Tabelle VIII

Nr.	EryV vor	EryV nach	Zunahme + Abnahme - in %	Eryzufuhr in ml
1	1219	1636	34	554
3	1690	1678	- 1	514
9	1696	1843	7	588
13	1744	2051	18	482
16	1107	1637	48	579
20	927	1201	30	500
4	1482	1854	25	542
5	2212	2249	2	602
6	2003	2370	18	515
8	1045	1042	± 0	546
11	1375	1615	17	728
12	1703	1832	8	524
14	1585	2177	37	587
7	1230	1677	36	514
2	1141	1381	21	518
10	1812	2127	17	507
15	1665	2248	35	558
19	1108	1206	9	541
18	1059	1659	56	537
17	1474	1508	2	546

Eine gesteigerte Haemolyse, wie sie CHODOS (18) angibt, wird kaum erklären können, daß die zugeführte Erythrocytenmenge im Gefäßsystem geringere Wertzunahme zeigt als zu erwarten wäre.

Der wahrscheinliche Grund liegt darin, daß sich beim Erythrocytenvolumen eine Schwankungsbreite von 5 % ergibt, wie sie von BERSON (10) angegeben wird. Somit wäre also die Messung des Erythrocytenwertes zu gering, und die wahre Erhöhung des Erythrocytenvolumens kommt der zugeführten Erythrocytenmenge nahezu gleich.

Zusammenfassend können wir mit COHN (21) übereinstimmend sagen, daß das Blutvolumen bei ein und derselben Person konstant bleibt. In der praeoperativen Vorbereitung ist eine Vollbluttransfusion nur dann gerechtfertigt, wenn durch eine Blutvolumen-Messung ein wirklich verringertes Blutvolumen festgestellt worden ist. Die Werte müßten unter 76,5 ml pro kg Körpergewicht liegen. Um haematokrit- und Haemoglobinwerte zu verbessern, sollte man nur gewaschene Erythrocyten transfundieren (FEDER (60)).

d) Das Gesamteiweiß

Bei unseren Versuchen über das Blutvolumen machten wir uns auch gleichzeitig ein Bild über den Eiweißhaushalt der Patienten. Bei den meisten Patienten zeigte sich nicht nur eine Verminderung des Gesamteiweißes, sondern auch des Albumins. Durch die Vollbluttransfusion von 1500 ml Blut konnte die Dysproteinaemie nicht entschei-

dend beeinflusst werden.

Wir sind der Auffassung, daß es durch die oft monatelang bedingte Kachexie nicht möglich ist, durch 3 Vollbluttransfusionen den Eiweißhaushalt entscheidend zu verbessern. Daher mußten wir uns auf die Untersuchungen von BAUMANN (6) und BAUER (5) berufen, die nachweisen konnten, daß es nur durch eine sehr intensive Eiweißsubstitution möglich ist, den Eiweißhaushalt entscheidend zu beeinflussen.

In den wenigen Tagen der Vorbereitung kommt das durch die Bluttransfusion mit zugeführte Plasma nicht zur Geltung, da es allzulange Zeit braucht, bis das Plasma zu körpereigenem Eiweiß umgebaut ist. Im Rahmen unserer Arbeit soll auf die speziellen Probleme des Eiweißhaushaltes nicht eingegangen werden. Uns kam es nur darauf an zu zeigen, daß sich die Eiweißwerte durch 1500 ml Blut nur geringfügig verändern.

F. Zusammenfassung

Bei 20 Carcinom-Patienten wurden in der praeoperativen Phase mit Hilfe von chrommarkierten Erythrocyten, Blutvolumen-Bestimmungen durchgeführt. Es zeigte sich, daß sich nach Gaben von 1500 ml Vollblut das Blutvolumen nur wenig erhöhte. Haemoglobin- und Haematokritwerte konnten verbessert werden. Die Verbesserung der Eiweißwerte war unbedeutend. Die folgende Tabelle zeigt in knapper Übersicht die mittleren Werte.

Praeoperative Blutzufuhr (1500 ml) bei 20 Carcinom-

Patienten

	vor	nach	Zunahme in %
Blutvolumen	3,97 lt	4,29 lt	+ 6,9
Erythrocyten-Vol.	1,46 lt	1,75 lt	+ 19,5
Plasma	2,52 lt	2,49 lt	± 0
Haematokrit	36,8	41,1	+ 12,31
Gesamteiweiß	6,78 g %	7,00 g %	+ 3,3
Albumin	3,51 g %	3,64 g %	+ 3,6

Es zeigte sich, daß an Hand der Untersuchungen das Erythrocytenvolumen vermindert war und daß Gaben von gewaschenen Erythrocyten sinnvoller sind, um das verringerte Erythrocytenvolumen zu erhöhen und damit die Haematokrit- und Haemoglobinwerte zu verbessern. Das mit zugeführte Plasma wird aus der Blutbahn entfernt.

Herrn Prof. Dr. R. ZENKER darf ich sehr danken, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik meine Arbeit durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. W. GRILL gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen bei der Ausarbeitung der Untersuchungen.

Herrn Priv.-Dozent Dr. K. FREY und Herrn Dr. Dr. K. H. PICHL-MAIER danke ich für ihre wertvollen Hinweise.

G. Literaturverzeichnis

- 1.) Allen, T.H.; W.S. Root
Improved palladium chloride method for determination
of carbon monoxide in blood.
J. Biol. Chem. 216 (1955) 309.
- 2.) Allen, T.H.; R.A. Walzer; K. Gregersen; M.J. Gregersen
Blood volume, bleeding volume and tolerance to hemorrhage
in splenectomised dog.
Amer. J. Physiol. 196 (1959) 176.
- 3.) Anderson, C.H.; M. McCally; M. Farrell
Zit. nach M. Gregersen; R.A. Rawson: Blood volume.
Physiol. Rev. 39 (1959) 307.
Circulation 18 (1958) 688.
- 4.) Bateman, J.C.
Blood volume an anemia in cancer patients.
Blood 6 (1951) 639.
- 5.) Bauer, W.
zur Bedeutung der Elektrophorese bei gut- und bösartigen
Erkrankungen in der Chirurgie.
München, Med. Diss. 1963.
- 6.) Baumann, H.J.
Das elektrophoretische Serumeiweißbild bei Carcinomen.
München, Med. Diss. 1962.
- 7.) Beling, C.A.; D.T. Bosch; T.V. Morton
Blood volume determination in surgery; analysis of
100 cases.
Surg. Gynec. Obstetr. 90 (1950) 686.
- 8.) Berlin, N.J.; G.M. Hyde; R.J. Parsons
The blood volume in various medical and surgical
conditions.
New England J. Med. 1952 II, 30.

- 9.) Berlin, N.J.; G.M. Hyde; R.J. Parson; J.H. Lawrence
Blood volume in cancer.
Cancer 8 (1955) 796.
- 10.) Berson, S.A.; R.S. Jalow
Use of K^{42} or P^{32} labeled erythrocytes and J^{131}
tagged human serum albumin in simultaneous blood
volume determinations.
J. Clin. Invest. 31 (1952) 572.
- 11.) Berson, S.A.
Blood volume in health and disease.
Bull. New York Acad. Med. 30 (1954) 750.
- 12.) Birkeland, S.
Blood volume determination in surgical patients.
Acta. Chir. Scand. Suppl. 253 (1960) 64.
- 13.) Bischoff, T.L.W.
Zit. nach M. Gregerson; R.A. Rawson: Blood volume.
Physiol. Rev. 39 (1959) 307.
Zschr. Wiss. Zool. 7 (1856) 331.
- 14.) Borst, H.
Notwendige Maßnahmen zum Ausgleich von Eiweiß-, Wasser-
und Elektrolythaushalt beim chirurgischen Patienten;
Vortrag gehalten auf der 40. Tagung der Bayerischen
Chirurgen-Vereinigung München, 20. Juli 1963.
- 15.) Büchner, F.
Allgemeine Pathologie, 3. Aufl.
Berlin Urban & Schwarzenberg: 1959.
- 16.) Büttner, A.; K. Rost
Untersuchungen zur Wirkung von Albumin und Blut-
konserven beim chirurgischen Eingriff.
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 184 (1952) 221.

- 17.) Chapin, M.A.; J.F. Ross
The determination of the true cell volume by dye dilution, by protein dilution and with radioactive iron. The error of the centrifuge hematocrit.
Amer. J. Physiol. 137 (1942) 447.
- 18.) Chodos, R.B.; J. Moses
An evaluation of the pathology physiology of the anemia of Cancer.
J. Clin. Invest. 32 (1953) 560.
- 19.) Clark, J.H.; W. Nelson; C. Lyons; H.S. Mayerson; P. de Camp
Chronic shock: The problem of reduced blood volume in chronically ill patient.
Ann. Surg. 125 (1947) 618.
- 20.) Clementsen, H.J.; E. Kragelund
Clinical estimation of blood volume in surgical patients with weight loss.
Acta Chir. Scand. 115 (1958) 170.
- 21.) Cohn, J.E.; N.W. Shock
Blood volume studies in middle-aged and elderly males.
Amer. Med. Sci. 217 (1949) 388.
- 22.) Daikos, G.K.; D. Koutras
Radiochromium in determination of blood volume changes.
Schweiz. Med. Wschr. 89 (1959) 1108.
- 23.) Demanet, J.C.; E. Engel; J. Brichant; P. Wenger
Use of erythrocytes labeled with chromium 51 for study of blood volume and its variations.
Schweiz. Med. Wschr. 89 (1959) 554.
- 24.) Denitz, N.; M.J. Gregersen
Bleeding volume in splenectomised dogs.
Amer. J. Physiol. 189 (1957) 233.

- 25.) Fanconi, G.; A. Wallgren
Lehrbuch der Pädiatrie. 6. Aufl.
Basel Benno Schwabe: 1961.
- 26.) Farrell, G.
Regulation of aldosterone secretion.
Physiol. Rev. 38 (1958) 709.
- 27.) Fretheim, B.
The total circulating serum protein in patients with
gastric carcinoma.
Acta. Chir. Scand. 108 (1954) 135.
- 28.) Fretheim, B.
Blood volume, total circulating hemoglobin and serum
proteins in gastric cancer before and after operations.
Acta. Chir. Scand. 109 (1955) 227.
- 29.) Fretheim, B.
Blood volume, total circulating hemoglobin and serum
proteins in gastric cancer before and after operations.
Arch. Surg. 75 (1955) 14.
- 30.) Fretheim, B.
Blood volume, total circulating hemoglobin and serum
proteins in gastric cancer before and after operations.
Nord. Med. 53 (1955) 517.
- 31.) Gauer, O.H.; J.P. Henry; H.O. Sieker
Changes in central venous pressure after moderate
hemorrhage and transfusion in man.
Circulations Res. 4 (1956) 79.
- 32.) Gauer, O.H.; J.P. Henry; H.O. Sieker; W.E. Wendt
Effect of negative pressure breathing on urine flow.
J. Clin. Invest. 33 (1954) 287.

- 33.) Gibson, J.G.; W.A. Evans
Clinical studies of the blood volume.
J. Clin. Invest. 16 (1937) 301.
- 34.) Grant, W.C.; W.S. Root
Fundamental stimulus for erythropoiesis.
Physiol. Rev. 32 (1952) 449.
- 35.) Gregersen, M.J.; R.A. Rawson
Blood volume.
Physiol. Rev. 39 (1959) 307.
- 36.) Gregersen, M.J.
Blood volume.
Ann. Rev. Physiol. 13 (1951) 397.
- 37.) Gregersen, M.J.
Medical Physiology by Philip Bard. 10. Aufl.
St. Louis: Mosby (1956) Kap. 15.
- 38.) Gregersen, M.J.; J. Nickerson
Relation of blood volume and cardiac output to body type.
J. Appl. Physiol. 3 (1950) 329.
- 39.) Gréhant, N.; E. Quinquand
Zit. nach M. Gregersen; R.A. Rawson: Blood volume.
Physiol. Rev. 39 (1959) 307.
Compt. rend. Acad. Sci. 94 (1882) 1450.
- 40.) Hahn, L.; G. Hevesy
Method of blood volume determination.
Acta. Physiol. Scand. 1 (1940) 3.
- 41.) Heilmeyer, L.
Lehrbuch der Inneren Medizin, 2. Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961.

- 42.) Hoffmann, G.; W. Kleiderling; H.A. Schmidt; W. Schoeppe
Frage der unterschiedlichen Größe des Blutvolumens
bei verschiedener Markierung.
Zschr. Exper. Med. 130 (1958) 301.
- 43.) Hyman, G.
Studiens on anemia of disseminated malignant neoplastic
disease.
Blood 2 (1954) 911.
- 44.) Kelly, K.H.; A.R. Biermann; M.D. Shimkin
Blood volume, Body - water and circulation time in
patients with advanced neoplastic diseases.
Cancer Res. 12 (1952) 814.
- 45.) Kjellberg, S.R.; U. Rudhe; T. Sjöstrand
Increase of amount of hemoglobin and blood volume in
connection with physical training.
Acta. Physiol. Scand. 19 (1949) 146.
- 46.) Kyllönen, K.E.J.
Blood volume in bronchial carcinoma.
Acta. Chir. Scand. 107 (1954) 422.
- 47.) Lehmann, C.G.; E. Weber
Lehrbuch der physiol. Chemie 1850, S. 259.
- 48.) Ludes, H.; G. Lehnert
Radioisotope in der Herzdiagnostik.
Jena: Fischer 1958.
- 49.) Malassez, L.
Zit. nach Gregersen, M.; R.A. Rawson: Blood volume.
Physiol. Rev. 39 (1959) 307.
Arch. Physiol., ser. 2, 1 (1874) 797.
- 50.) Mansberger, A.R.
La balance électrolytique pré-opérative et le vol
sanguin.
J. Amer. Med. Assoc. 174 (1960) 1941.

- 51.) Meisenheimer, H.
Plasmavolumenbestimmung bei chirurgischen Patienten
und ihre Bedeutung für die prae- und postoperative
Behandlung.
Chirurg 23 (1952) 457.
- 52.) Mills, J.H.; A. Casper; F.C. Bartter
On the role of the vagus in the control of aldosterone
secretion.
Science 128 (1958) 1140.
- 53.) Mollison, P.L.
Blood transfusion in Clin. Med. 2.ed
Springfield, Ill.: Thomas 1956.
- 54.) Morton, T.V.; R.S. Siegel; H. Schulte
Blood volume deficits in carcinoma of the colon,
a study of 25 cases.
Amer. J. Surg. 83 (1952) 170.
- 55.) Necheles, T.F.; J.M. Weinstein; G. Le Roy
Radioactive sodium chromate for study of survival
of red blood cells; effect of radioactive sodium
chromate on red cells.
J. Laborat. Clin. Med. 42 (1953) 358.
- 56.) Nelson, W.; H.S. Mayerson; J.H. Clark; C. Lyons
Studies of blood volume in the tetralogy of Fallot
and in other Types of congenital Heart disease.
J. Clin. Invest. 26 (1947) 860.
- 57.) Nowy, H.; K. Kikodse; W. Zöllner
Zentrales Blutvolumen und Herzminutenvolumen; ver-
gleichende Messungen im Liegen und Stehen.
Zschr. Kreislaufforschg. 46 (1957) 393.
- 58.) Pappenheimer, J.R.
Passage of molecules through capillary walls.
Physiol. Rev. 33 (1953) 387.

- 59.) Parlisa, M.D.; K.D. Serkes; S.P.D. Lany
Effect of transfusion on blood volume in starved
and undernourished rats.
Surgery 48 (1960) 940.
- 60.) Peden, J.C.; M. Ohin; P. Moyer
A consideration of indications for preoperative
transfusion based on analysis of blood volume and
circulating proteins in normal and malnourished
patients with and without cancer.
Ann. Surg. 151 (1960) 303.
- 61.) Reeve, E.B.; T. Allen; J. Roberts
Blood volume regulation.
Ann. Rev. Physiol. 22 (1960) 349.
- 62.) Reeve, E.B.
The contribution of J¹³¹ - labeled proteins to
measurements of blood volume.
Ann. New York Acad. Sci. 70 (1957) 137.
- 63.) Reich, C.; E.J. Wagner
Quantitative Replacement of blood deficits in
surgical patient.
New York State J. Med. 50 (1950) 1833.
- 64.) Reilly, W.A.; H.L. Hellwig; K.G. Scott
Blood volume measurements in cancer using Cr⁵¹
red-blood-cell tagging method.
Cancer 9 (1956) 273.
- 65.) Rein, H.; M. Schneider
Einführung in die Physiologie des Menschen. 12. Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- 66.) Reissigl, H.
Die Bluttransfusion.
Wien: Maudrich 1961.

67.) Renner, H.

Der Farbstoffschwund nach Injektion von Evansblue.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. Kongr. 55 (1949) 263.

68.) Roberts, K.E.; H.T. Randall; H.W. Farr

Cardiovascular and blood volume alterations resulting from intra-jejunal administration of hypertonic solutions to gastrectomised patients: the relationship of these changes to the dumping syndrome.
Ann. Surg. 140 (1954) 631.

69.) Royster, H.P.; H.P. Pendergrass; J.M. Walker; M. Barne;

Value of blood volume determinations in radical operations for cancer of head neck, including measurements of operations blood loss.
Ann. Surg. 133 (1951) 830.

70.) Shirley, H.H.; C.G. Wolfram; K. Wassermann;
H.S. Mayerson

Capillary permeability to macromolecules: stretched pore phenomenon.
Amer. J. Physiol. 190 (1957) 189.

71.) Sieker, H.O.; O.H. Gauer; J.P. Henry

Effect of continuous negative pressure breathing on water and electrolyte excretion.
J. Clin. Invest. 33 (1954) 572.

72.) Small, W.J.; M.C. Verloop

Determination of blood volume using radioactive Cr⁵¹: Modifications of original technique.
J. Laborat. Clin. Med. 47 (1956) 255.

73.) Sterling, K.; S.J. Gray

Determination of the circulating red cell volume in man by radioactive chromium.
J. Clin. Invest. 29 (1950) 1614.

- 74.) Strumia, M.M.; L. Taylor; A.B. Sample
Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr⁵¹.
Blood 10 (1955) 429.
- 75.) Vetter, H.; N. Veall
Radioisotopen-Technik
München: Urban & Schwarzenberg 1960
- 76.) Wassermann, K.; J.D. Joseph; H.S. Mayerson
Kinetics of vascular and extravascular protein exchange in unbled and bled dogs.
Amer. J. Physiol. 184 (1956) 175.
- 77.) Williams, J.A.; H.A. Frank
Transfusion therapy guided by blood volume determination.
Amer. J. Surg. 103 (1962) 325.
- 78.) Wollheim, E.; K.W. Schneider
Das Blutvolumen nach Plasma- und Bluttransfusionen.
Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958) 1117.
- 79.) Wollheim, E.; G. Becker; K.W. Schneider
Die Bestimmung der akt. Blutmenge mittels Evansblue, radiakt. P³² und Cr⁵¹.
Klin. Wschr. 36 (1958) 800.
- 80.) Wollheim, E.
Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge.
Zschr. Klin. Med. 108 (1928) 463.
- 81.) Wierzbicki, J.; S. Adamiakowna; K. Tukallo
Studies on blood circulation, proteins and serum electrolyts.
Pol. Przegl. Chir. 33 (1951) 752.

82.) Yalow, R.S.; S.A. Berson

Use of K⁴²-tagged erythrocytes in blood volume determinations.

Science 114 (1951) 14.

83.) Yoshimura, H.

Seasonal changes in human body fluids.

Japan. J. Physiol. 8 (1958) 165.

Lebenslauf

Am 5.9.1936 wurde ich, Karl FELTMANN, als Sohn des Dr. med. Carl Feltmann, Facharzt für Chirurgie und Gynäkologie, und seiner Ehefrau Maria, geb. Schlüter, in Kleve am Niederrhein geboren.

Ab Herbst 1942 besuchte ich die Volksschule in Kleve und Gelsenkirchen. Das Bischöfliche Humanistische Gymnasium zu Gaesdonck bei Goch besuchte ich vom Herbst 1946 bis Herbst 1948, dann das Staatl. Humanistische Gymnasium in Kleve, ab Frühjahr 1953 das Internationale Knabeninstitut Montana auf dem Zugerberg (Kanton Zug/Schweiz). Vor dem Erziehungsrat des Kanton Zug bestand ich am 2.7.1956 die Matura, die Ergänzungsprüfung für Inhaber ausländischer Vorbildungsnachweise am 4.4.1957 in München.

Im Wintersemester 1956/57 war ich zunächst Gasthörer, ab Sommersemester 1957 ordentlicher Studierender an der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau. Dort legte ich am 16.10.1959 die ärztliche Vorprüfung ab. An der Münchener Ludwig-Maximilians-Universität war ich im Wintersemester 1959/60 immatrikuliert, im Sommersemester 1960 an der Wiener Universität. Zum Wintersemester 1960/61 kehrte ich wieder nach München zurück, wo ich am 26.3.1963 die ärztliche Staatsprüfung ablegte.

Im Anschluß an mein Staatsexamen verbrachte ich die ersten sieben Monate an der Chirurgischen Klinik der Universität München als Medizinalpraktikant.

In den folgenden sechs Monaten war ich an der ersten Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing tätig. Zur Zeit bin ich in der Dermatologischen Abteilung desselben Krankenhauses beschäftigt.

